



Eficácia das plantas medicinais *Cynara scolymus* L. e *Silybum marianum* (L.) Gaertn em relação ao dano hepático: um estudo de revisão

Eliana Alfenas Nogueira Milagres^{a*}, Berdj A. Meguerian, Vania Santos Carvalho, Valéria Lobato, Liziene de Souza Arruda^{b,c}, Maria Angélica Fiut^{b,d}

^aMestrado em Ciências pela Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^bAssociação Brasileira de Fitoterapia (ABFIT), Brasil

^c Mestrado em saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública ENSP/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^d Mestrado em Psicanálise Saúde e Sociedade, Universidade Veiga de Almeida/ UVA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em
09/04/2020
Aceito em
05/08/2020

Palavras-chave:
Cynara scolymus L.;
alcachofra; efeito
hepatoprotetor do
Silybum marianum
L.; plantas medicinais

Keywords:
Cynara scolymus L.;
artichoke;
hepatoprotective
effect of *Silybum*
marianum L.;
medicinal plants

RESUMO

As plantas medicinais têm sido utilizadas como fonte alternativa no tratamento de doenças hepáticas, cabendo destacar a Alcachofra (*Cynara scolymus* L.) e o Cardo mariano (*Silybum marianum*), que atualmente vêm apresentando evidências de efeitos hepatoprotetores. O presente artigo tem como objetivo buscar evidências científicas acerca da efetividade hepatoprotetora destas plantas. Trata-se de revisão de literatura com seleção criteriosa da produção científica das plantas medicinais mencionadas acima, os quais foram selecionados 19 artigos que preencheram os critérios estabelecidos. Para tal foram consultadas as seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library online (SciELO), Pubmed, Science Direct e OVID. Os resultados apontaram para escassez de estudos clínicos em relação ao efeito hepatoprotetor da *Cynara scolymus* frente ao dano hepático. Por outro lado, os estudos pré-clínicos e clínicos da *Silybum marianum* mostraram avanços em relação ao efeito anti-inflamatório. Embora a maior parte (63%) dos estudos serem experimentais, os resultados parecem promissores em relação ao efeito hepatoprotetor. Portanto, consideramos que as plantas em questão podem ser uma boa alternativa para o tratamento hepático, no entanto, existe a necessidade de mais investimento em estudos clínicos randomizado em humanos, com amostra estatisticamente significativa para melhor elucidar a utilização das mesmas frente aos danos hepáticos.

Effectiveness of herbal medicines *Cynara scolymus* L. and *Silybum marianum* (L.) Gaertn in relation to liver damage: a review study

ABSTRACT

Medicinal plants have been used as an alternative source in the treatment of liver diseases, including Artichoke (*Cynara scolymus* L.) and Thistle (*Silybum marianum*), which are currently showing evidence of hepatoprotective effects. This article aims to seek scientific evidence about the hepatoprotective effectiveness of these plants. This is a literature review with careful selection of the scientific production of the medicinal plants mentioned above, which selected 19 articles that met the established criteria. For this purpose, the following data bases were consulted: Scientific Electronic Library online (SciELO), Pubmed, Science Direct and OVID. The results pointed to a lack of clinical studies in regarding to the hepatoprotective effect of *Cynara scolymus* against liver damage. On the other hand, the preclinical and clinical studies of *Silybum marianum* have shown advances in relation to the anti-inflammatory effect. Although most (63%) of the studies are experimental, the results seem promising in relation to the hepatoprotective effect. Therefore, we consider that the plants in question may be a good alternative for liver treatment, however, there is a need for more investment in randomized clinical studies in humans, with a statistically significant sample to better elucidate their use in the face of liver damage.

3 lá

1. Introdução

O fígado é responsável por diversos processos metabólicos que incluem a produção da

* Autor correspondente: el_nutri@hotmail.com (Milagres E.A.N.)

bile, a metabolização dos nutrientes e a desintoxicação dos inúmeros metabólitos proveniente do metabolismo interno (1). Deste modo, os problemas hepáticos repercutem de forma negativa na saúde do indivíduo podendo causar algumas doenças hepáticas como: esteatose hepática, hepatites, cirrose, carcinoma hepatocelular. A etiopatogenia ocorrem na maioria das vezes pela exposição das toxinas ambientais, bem como pelo uso inadequado de medicamentos como, por exemplo, os anti-inflamatórios que propiciam ação hepatotóxica e contribuem para o enfraquecimento do fígado (2).

No mercado farmacêutico existem poucas drogas sintéticas que atuam como hepatoprotetoras. E os disponíveis para a população têm seu custo elevado, o que de certa forma dificulta o acesso a este medicamento para a população (3,4). Com isso, as plantas medicinais com efeitos hepatoprotetores têm sido uma alternativa de tratamento hepático devido a sua eficácia e baixo custo, comparados com os medicamentos alopáticos.

O efeito hepatoprotetor das plantas medicinais tem sido amplamente estudada para o tratamento de doenças que prejudicam a fisiologia do fígado. No entanto, o mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado. Acredita-se que o seu efeito se deve a ação antioxidante que tem a capacidade de inibir a peroxidação lipídica e estimular à regeneração hepática (5).

Segundo Ali e colaboradores (5), a *Cynara scolymus L.* e o *Silybum marianum (L.) Gaertn* apresentam substâncias capazes de proteger os hepatócitos. Por esta razão, o presente artigo optou-se por compreender melhor a sua eficácia em relação ao dano hepático, bem como o seu custo baixo para o acesso dessas plantas na rede pública de saúde.

A *Cynara scolymus L.* é popularmente conhecida como alcachofra, pertence à família Asteraceae. É uma planta originária do mediterrâneo e norte da África. Seu uso medicinal é devido à presença de diversos compostos, dentre eles destaca-se a cinarina. Esta é composta por ácido quínico (ácido 1,3-O-dicafeoilquínico). A cinarina é considerada um componente químico de grande importância, encontrada nas folhas, talos e raiz, sendo responsável pelas atividades colagogas e coleréticas atribuídas à planta (6).

A utilização desta planta é considerada segura, no entanto seu uso é contra indicado em caso de obstrução das vias biliares e para as lactantes, devido à passagem para o leite materno conferindo sabor amargo, além de coalhá-lo (6).

Já a *Silybum marianum (L.) Gaertn* é popularmente conhecida como cardo mariano ou cardo santo, pertence à família Asteraceae. Tem sido utilizada historicamente como hepatoprotetora há mais de 2000 anos. É uma planta nativa do norte da África e sul da Europa. No entanto pode ser encontrado em todo o mundo, devido ao seu fácil cultivo (7).

A silimarina, principal componente da planta *Silybum marianum (L.) Gaertn* é uma flavolignana presente no fruto e semente com concentração de 70 a 80%. É um composto complexo constituído pela combinação de diversos isômeros como silibina (silibina A e B), silidianina e silicristina. Sua ação hepatoprotetora tem sido amplamente documentada (8).

Para Alonso (6), o uso prolongado do extrato oral e administração de doses elevadas do *Silybum marianum (L.) Gaertn* não apresentou efeitos adversos. Entretanto, há relatos da presença, ainda que raramente, de alguns efeitos adversos como distensão e dor abdominal, diarreia, meteorismo, náuseas, vômitos e sudorese. Cabe ressaltar, que o *Silybum marianum (L.) Gaertn* é contra indicado para gestantes e hipertensos.

Por fim, acredita-se que a atividade hepatoprotetora da silimarina se deve principalmente ao efeito protetor e estabilizador das membranas celulares, atividade antioxidante e estímulo da síntese proteica e DNA ribossômico (9).

Portanto, o presente artigo tem por objetivo buscar na literatura científica melhores evidências acerca da eficácia da *Cynara scolymus L.* e *Silybum marianum (L.) Gaertn.*, em relação ao dano hepático.

2. Materiais e métodos

Trata-se de estudo de revisão de literatura, com caráter descritivo e seleção criteriosa da produção científica das plantas: *Cynara scolymus L.* (alcachofra) e *Silybum marianum (L.) Gaertn.* (cardo mariano), na qual utilizou-se uma estratégia de busca bem definida e passível de reprodução. As plantas medicinais são definidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como “uma espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos, podendo ser fresca quando usada logo após a colheita/coleta sem passar por qualquer processo de secagem” (10).

Esta pesquisa selecionou a *Cynara scolymus L.* e *Silybum marianum (L.) Gaertn.* por dois motivos: a primeira por apresentarem o maior número de produtos farmacêuticos comercializados no Brasil (11) e a segunda por serem usadas extensivamente para o tratamento de doenças hepáticas.

Para a busca dos artigos científicos foram consultadas as seguintes bases de dados: Scientific Eletronic Library online (SciELO), Pubmed, Science Direct e OVID todos inseridos no Portal CAPES, nos idiomas português e inglês e disponíveis na íntegra.

Na estratégia de busca foram utilizados os seguintes descritores: efeito hepatoprotetor da *Cynara scolymus L.*, efeito hepatoprotetor do *Silybum marianum* e plantas medicinais, alcachofra bem como suas respectivas versões em inglês. Como critério de inclusão foram utilizados os estudos do tipo ensaios clínicos experimentais e em humanos publicados nos últimos 10 anos (2007-2017). Além de livros, monografias e dissertações sobre o assunto em questão. Foram excluídas as pesquisas relacionadas com outras plantas medicinais que apresentam efeito hepatoprotetoras, estudos in vitro, estudo sem associação com outras drogas ou suplementos, estudos em associação com outras patologias e tendo a silibina como princípio ativo; artigos com metodologia incompleta e que necessitam ser comprados.

Após a leitura dos resumos, foram selecionados 19 artigos que preenchiam os critérios inicialmente propostos, lidos na íntegra (Figura 1) e posteriormente analisados.

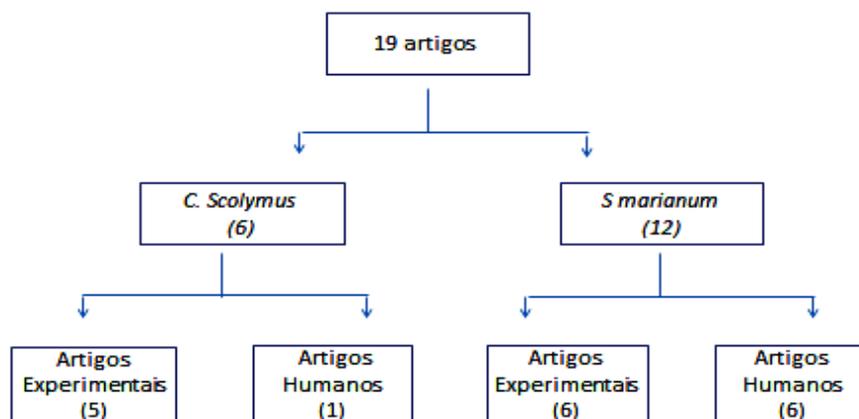


Figura 1 – Resultado da busca de artigos relacionados com a efetividade da *Silybum marianum (L.) Gaertn.* e *Cynara scolymus L.* em relação ao dano hepático.

3. Resultados e discussões

Os resultados deste estudo buscaram apresentar e discutir os achados da literatura referentes às melhores evidências científicas acerca da eficácia da *Cynara scolymus L.* e

Silybum marianum (L.) Gaertn, em relação ao dano hepático.

Neste contexto, os artigos foram lidos, selecionados criteriosamente e agrupados em duas categorias: a) estudos em animais e b) estudos em humanos, ambos relacionados a efetividade das plantas medicinais supra citadas em relação ao dano hepático (Figura 1).

Estudos experimentais e em humanos da Cynara scolymus L

Esta categoria reuniu estudos em animais e em humanos sobre a efetividade hepatoprotetora da *Cynara scolymus L*. Dos seis (6) artigos selecionados, cinco (5) estão relacionados com estudos experimentais e um (1) estudo em seres humanos, conforme descritos nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1 – Estudos em animais relacionados ao uso da planta medicinal *Cynara scolymus L*.

| | | |
|-----------------------|--------------------|---|
| Mehmetik et al. (13) | Objetivo | Investigar se o extrato da folha Alcachofra apresenta efeito protetor contra o estresse oxidativo e hepatotoxicidade provocada pelo CCL ₄ (tetracloreto de carbono). |
| | Metodologia | Fêmeas de ratos Wistar foram divididas em quatro grupos com oito animais em cada. Grupo 1 (G 1) controle. G2 recebeu extrato da folha de alcachofra (1,5 g/Kg/dia) dissolvido em água por gavagem por duas semanas. G3 recebeu injeção ip (intraperitoneal) de CCL ₄ (1 mL/Kg). G4 recebeu extrato da folha alcachofra (1,5 g/Kg/d) por gavagem por duas semanas e no final do período recebeu injeção ip de CCL ₄ (1 mL/Kg). |
| | Conclusão | O estudo indicou que o extrato da folha alcachofra pode ser útil para a prevenção da hepatotoxicidade induzida pelo estresse oxidativo provocado pelo CCL ₄ . |
| El Morsy & Kamel (14) | Objetivo | Investigar o efeito protetor do extrato aquoso de alcachofra contra a injúria hepática induzida pelo paracetamol em ratos usando NAC (n-acetilcisteína) como droga de referência. |
| | Metodologia | Estudo com 50 ratos (Sprague-Dawley), divididos em cinco (5) grupos (G) com 10 animais cada, (peso: 180-200g). GI: controle recebeu 10% de solução oral (Tween 80) por gavagem por 14 dias. GII recebeu 10% de solução oral por gavagem e uma hora após a última dose recebeu 2 g/Kg de paracetamol suspenso em 10% de solução oral por gavagem por 14 dias. GIII recebeu 1,5 g/Kg de extrato da folha alcachofra suspenso em 10% de solução oral por gavagem por 14d. GIV recebeu 1,5 g/Kg de extrato aquoso de alcachofra suspenso em 10% de solução oral por gavagem por 14d e uma hora após a última dose recebeu 2 g/Kg de paracetamol suspenso em 10% de solução oral por gavagem. GV recebeu 100 mg/Kg de NAC dissolvido em 10% de solução oral por gavagem por 14d e uma hora após a última dose recebeu 2 g/Kg de paracetamol suspenso em 10% de solução oral por gavagem. |
| | Conclusão | Os resultados sugerem que o extrato aquoso de alcachofra pode proteger contra hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol devido às propriedades antioxidante e anti-apoptótica. |
| Colak et al. (15) | Objetivo | Investigar o efeito curativo do extrato da <i>Cynara scolymus</i> na lesão hepática e estresse oxidativo induzido por CCL ₄ . |
| | Metodologia | Estudo com 42 ratos machos (Sprague-Dawley) foram divididos aleatoriamente em seis grupos com sete animais cada (peso 267,83 ± 25,81 g). Grupos (G): controle, óleo de oliva (veículo), <i>Cynara scolymus</i> , 0,2 mL/Kg de CCL ₄ , recuperação e curativo. O G controle recebeu solução salina (0,2mL/Kg ip.) por 10 dias, após recebeu água de torneira por duas semanas. O G veículo recebeu 0,2 mL/Kg de óleo de oliva por duas semanas. O grupo <i>C. scolymus</i> recebeu extrato de <i>C. scolymus</i> a 5% de cinarina (1,5 Kg/Kg dissolvidos em água) por duas semanas, sem a administração do CCL ₄ . Durante os 10 primeiros dias |

| | | |
|----------------------|--------------------|---|
| | | de estudos os grupos 0,2 mL/Kg de CCL ₄ , recuperação e curativo receberam injeção ip. de solução de óleo de oliva (50%) com 0,2 mL/Kg de CCL ₄ duas vezes por dia, para induzir lesão hepática. Após 10 dias, o grupo 0,2mL/Kg de CCL ₄ foi sacrificado para avaliar a lesão hepática. O G curativo recebeu extrato de <i>C. scolymus</i> (1,5 Kg/Kg dissolvidos em água) e o grupo recuperação não recebeu nenhum tipo de tratamento por duas semanas, para avaliar o mecanismo de auto recuperação do fígado. |
| | Conclusão | O estudo indicou redução na peroxidação lipídica, bem como efeito hepatocurativo com a utilização da folha da <i>Cynara scolymus</i> . |
| El-Boshy et al. (16) | Objetivo | Efeito protetor do extrato da alcachofra contra a toxicidade do Cádmio. |
| | Metodologia | 32 animais ratos Wistar macho (150±20g) foram divididos em quatro grupos com oito ratos em cada. O grupo um controle (G1) recebeu água por 4 semanas. O G2 e G3 receberam 300mg/kg de extrato da folha da alcachofra (sonda intragástrica) e receberam água contaminada por CdCl ₂ (100 mg/L) por 4 semanas. G4 recebeu 300 mg/kg de extrato da folha da alcachofra e água contaminada por CdCl ₂ (100 mg/L) por 4 semanas. |
| | Conclusão | O extrato da folha da Alcachofra apresentou efeito positivo na imunossupressão e na injúria hepatorenal. Estes achados sugerem o efeito promissor da Alcachofra contra os efeitos adversos produzidos pela intoxicação por cádmio. |
| EL-Deen et al. (17) | Objetivo | Determinar possíveis propriedades antiparasitárias e hepatoprotetora do extrato da folha da alcachofra em animais infectados com <i>Schistosoma mansoni</i> . |
| | Metodologia | 50 ratos foram divididos em cinco grupos com 10 animais cada. Grupo um (G1) foi infectado com <i>S mansoni</i> e 35 dias após a infecção, foi tratado com extrato de alcachofra. GII foi infectado com <i>S mansoni</i> e 35 dias após a infecção, foi tratado com extrato de alcachofra (1,5 g/Kg/d) e seguido de PZQ (Praziquantel), droga de escolha para o tratamento. GIII foi infectado com <i>S mansoni</i> e após, tratados com PZQ. GIV (controle positivo) foi infectado com <i>S mansoni</i> e não receberam nenhum tipo de tratamento. GV não foi infectado (controle negativo). |
| | Conclusão | O extrato de alcachofra não mostrou efeito no tratamento da infecção, porém limitou o dano hepático causado pelo parasita. |
| Tang et al. (18) | Objetivo | Avaliar o efeito preventivo do extrato da alcachofra contra injúria hepática aguda induzida pelo álcool em ratos. |
| | Metodologia | 60 ratos de sete semanas (peso 25 ± 2 g) foram divididos em seis grupos com 10 animais cada. Grupo 1 controle recebeu solução salina (0,9%) duas vezes ao dia por gavagem com intervalo de uma hora. Grupo 2 EtOH (modelo) recebeu solução salina (0,9%) e após uma hora recebeu 12 mL/kg de álcool por gavagem. Grupo 3 controle positivo (EtOH + bifendate) recebeu por gavagem 0,36 g/kg de bifendate e uma hora após recebeu 12 mL/kg de álcool a cada dia. Grupo 4 dose baixa de alcachofra (EtOH + alcachofra 0,4) recebeu por gavagem 0,4 g/Kg de extrato de alcachofra e uma hora após recebeu 12mL/kg de álcool a cada dia. Grupo 5 dose média de alcachofra (EtOH + alcachofra 0,8) recebeu por gavagem 0,8 g/Kg de extrato de alcachofra e uma hora após recebeu 12 mL/kg de álcool a cada dia. Grupo 6 dose alta de alcachofra (EtOH + alcachofra 1,6) recebeu por gavagem 1,6 g/Kg de extrato de alcachofra e uma hora após recebeu 12 mL/kg de álcool a cada dia. |
| | | O estudo demonstrou que a ingestão do extrato de alcachofra exibiu efeito preventivo na injúria hepática aguda induzida pelo álcool. Mostrou ainda que a dose maior (1,6 g/Kg pó liofilizado) apresentou efeito significativo na redução da lesão e dose menor (0,4g/Kg) não apresentou diferença significativa. |

Quadro 2 – Estudo em humanos relacionados ao uso da planta medicinal *Cynara scolymus L.*

| | | |
|---------------------|--------------------|--|
| Rangboo et al. (19) | Objetivo | Avaliar o efeito terapêutico da <i>C. scolymus</i> nos marcadores bioquímicos hepáticos de pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). |
| | Metodologia | Estudo randomizado duplo cego com 60 pacientes com EHNA, divididos em dois grupos: intervenção e controle com 30 pacientes de ambos os gêneros. O grupo intervenção recebeu 2700 mg de <i>C. scolymus</i> contido em seis cápsulas (450 mg cada cápsula) e o grupo controle recebeu seis cápsulas com placebo por dois meses. Os participantes foram reavaliados dois meses após o início do estudo. |
| | Conclusão | Estudo revela a potencial atividade hepatoprotetora com redução nos marcadores bioquímicos analisados e efeito hipolipemiante da <i>Cynara scolymus</i> no tratamento da EHNA. |

Os resultados apontaram que 90% dos estudos experimentais sobre a *Cynara scolymus L.* apresentaram efeito hepatoprotetor relacionados principalmente a redução do estresse oxidativo, visto que a planta possui propriedades antioxidantes. Para Heidarian e Rafieian-Kopaei (20) o efeito hepatoprotetor da *Cynara scolymus L.* é devido à presença de compostos como: ácidos cafeico, clorogênico, luteolina e cinarina, sendo esta última o principal componente da planta, com capacidade de redução de espécies reativas de oxigênio (EROs) e peroxidação lipídica.

Alonso (6) acrescenta a importância das folhas de alcachofra por possuírem a propriedade de minimizar o estresse oxidativo do fígado, através da redução dos níveis de malondialdeído (MDA), dienos conjugados e óxido nítrico, bem como a diminuição de EROs. O estresse oxidativo está associado com o aumento da produção de EROs. Estas, por sua vez, apresentam elevada reatividade, que quando em excesso pode ocasionar diversos prejuízos ao organismo (21).

Além disso, o estresse oxidativo pode aumentar o consumo de antioxidantes enzimáticos endógenos como superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase e catalase, prejudicando, assim, o mecanismo de defesa do organismo contra o estresse oxidativo (21).

É sabido que o uso crônico e abusivo de alguns medicamentos pode acarretar hepatotoxicidade, por contribuir para o aumento do estresse oxidativo. Um exemplo é o caso da automedicação com o paracetamol pela população. Este medicamento tem ação antitérmica e analgésica que pode provocar danos hepáticos quando usado em doses diárias acima do recomendado (1).

Em um estudo em animais (14), foram encontrados resultados que sugerem o efeito protetor da *Cynara scolymus L.* (1,5 Kg/d do extrato aquoso) contra a lesão hepática induzida pelo paracetamol. Isso significa que a mesma pode amenizar o efeito hepatotóxico do paracetamol, sendo este efeito de vital importância, visto que a população tem usado este medicamento de forma abusiva e indiscriminada, uma vez que não há a necessidade da prescrição médica para sua aquisição.

A alcachofra tem sido bastante utilizada pela população, em parte por ser considerada uma planta segura e bem tolerada para o consumo humano, sem apresentar efeito adverso relevante (6). Porém, Zan e colaboradores (22), em seu estudo com animais, destacaram a importância do consumo moderado do extrato aquoso da alcachofra devido ao efeito genotóxico encontrado na dosagem de 2000 mg/kg, quando comparado com dosagens menores (500 mg/Kg e 1000 mg/Kg) utilizadas no mesmo estudo. Corroborado por Salem e colaboradores (23) que associaram a genotoxicidade a doses elevadas (2 g/Kg e 5 g/Kg).

Por outro lado, o estudo em animais de Tang e colaboradores (18) mostraram que

doses maiores (1,6 g/Kg) do pó liofilizado com 8,89% de ácido cafeico, 0,98% ácido clorogênico e 0,56% de cinarina obtiveram o efeito hepatoprotetor melhor do que em doses menores (0,4 g/Kg). Além disso, não evidenciaram efeito adverso tanto em doses maiores como em doses menores. Estes achados estão em acordo com os estudos (13-15, 17) que utilizaram doses semelhantes do extrato de alcachofra (1,5 mg/Kg) relacionado ao estudo supracitados, com obtenção de resultados similares.

Um estudo em humanos (19) utilizou dose maior (2700 mg/dia extrato da folha de alcachofra), quando comparada com a dose (320 mg/d) apresentada por Alonso (6), e não evidenciou efeito adverso significativo. Por outro lado, Pepping (24), em seu estudo de revisão, relatou a presença de reações adversas moderadas em alguns estudos como: fraqueza, distensão abdominal, flatulência e aumento de apetite em pessoas sensíveis a planta. Porém não informou a dose capaz de provocar tal efeito.

Portanto, o resultado desta pesquisa mostrou que a *Cynara scolymus L.* apresentou efeito hepatoprotetor quanto ao dano hepático. Apesar da maioria dos estudos terem sido feitos em animais. Isso mostra a necessidade de ensaios clínicos randomizados em humanos, a fim de melhor elucidar a questão apontada no presente trabalho.

Estudos em animais e em humanos da Silybum marianum (L.) Gaertn

Nesta categoria foram agrupados estudos que apontaram a efetividade da silimarina no processo inflamatório hepático. Dos 12 artigos selecionados, seis (6) estão relacionados com estudos em animais e seis (6) estudos em seres humanos, conforme descritos nos Quadros 3 e 4.

Quadro 3 – Estudos em animais relacionados ao uso da planta medicinal *Silybum marianum (L.) Gaertn.*

| | | |
|----------------------|--------------------|---|
| Eminzade et al. (25) | Objetivo | Investigar a ação protetiva da silimarina (Si) contra a hepatotoxicidade causada pela combinação de diferentes drogas contra a tuberculose |
| | Metodologia | 60 Ratos machos Wistar pesando 250-300g, foram divididos em seis grupos com 10 animais cada. Foram coletadas amostras de sangue dos animais antes do experimento, a fim de avaliar a função hepática. O primeiro grupo (GI) recebeu injeção ip de solução salina (controle). No GII (silimarina controle) foi administrado 200 mg/kg de silimarina suspensa intragástrica. O GIII e o GIV foram os modelos de hepatotoxicidade, o GIII recebeu injeção intraperitoneal de 50 mg/Kg de Isoniazida e 100 mg/kg de Rifampicina e o GIV recebeu injeção ip de 50 mg/Kg de Isoniazida, 100 mg/kg de Rifampicina e por via intragástrica 350 mg/kg de Pirazinamida. O GV recebeu injeção ip de 50mg/Kg de Isoniazida e 100 mg/kg de Rifampicina e 200 mg/kg de silimarina (intragástrica). O GVI recebeu injeção ip de 50 mg/Kg de Isoniazida, 100 mg/kg de Rifampicina e por via intragástrica recebeu 350 mg/kg de Pirazinamida e 200 mg/kg de silimarina (intragástrica). Os medicamentos foram administrados uma vez por dia durante 14 dias. A alimentação foi a mesma em todos os grupos. |
| | Conclusão | O estudo mostrou que a silimarina apresenta ação hepatotóxica significativa. |
| Zhang et al. (26) | Objetivo | Investigar a possível ação da Si na doença hepática gordurosa alcoólica |
| | Metodologia | Fêmeas de Sprague-Dawley (180-220g) foram randomicamente divididas em cinco grupos: grupo normal com 10 animais receberam solução salina, grupo modelo com 15 animais foram tratados com etanol (6 g/Kg/d na primeira semana e 8 g/kg/g nas semanas subsequentes) por gavagem duas vezes por dia, durante seis semanas. Os grupos silimarina com 15 animais em cada (G3, G4 e G5) foram tratados com etanol e receberam diferentes doses de silimarina 100 mg/kg, 150 mg/kg e 200 mg/kg por seis semanas |

| | | |
|--------------------------|--------------------|---|
| | | respectivamente. Todos os grupos receberam dietas ricas em gordura. |
| | Conclusão | Silimarina pode atenuar a injúria hepática em ratos induzida por álcool. Por inibir a expressão da NFKB (Fator Nuclear Kappa B) reduzir citocinas pró-inflamatórias e por atenuar a peroxidação lipídica e por aumentar a atividades das enzimas antioxidantes. |
| Chtourou et al. (27) | Objetivo | Investigar o papel benéfico da silimarina (SIL) na hepatotoxicidade induzida pelo manganês (Mn). |
| | Metodologia | 28 ratos machos Wistar (190±23g) foram divididos randomicamente em quatro grupos com sete animais cada. O primeiro grupo (controle) recebeu ad libitum água destilada e 0,5 mL solução de SIL/d por injeção ip. O segundo grupo (grupo Mn) recebeu 20 mg/mL de solução de MnCl ₂ (cloreto de manganês) através de água potável. O terceiro grupo (grupo Mn + SIL) recebeu em dose única por injeção ip 100 mg/Kg/d de SIL 24h após a administração de MnCl ₂ . O quarto grupo (grupo SIL) recebeu em dose única 100 mg/Kg/d de SIL. Duração do estudo 30 dias. |
| | Conclusão | O estudo mostrou que a SIL poderia ter efeitos protetores contra o estresse oxidativo induzido por Mn em fígados de ratos, devido as suas propriedades antioxidantes. |
| Freitag et al. (28) | Objetivo | Investigar o efeito da silimarina na mudança da função hepática induzido pelo acetaminofeno em ratos com hipertensão. |
| | Metodologia | Ratos Wistar normo e hipertensos com idade de 14-16 semanas (peso 250-330g), foram divididos em seis grupos com 12 animais cada. O grupo (G) um (normotensos) e o grupo dois (hipertensos) receberam como veículo (solução salina 2% de Tweed 80). O grupo 3 (normotensos + acetaminofeno) recebeu 3 g/Kg de acetaminofeno, O G4 (hipertensos + acetaminofeno) recebeu 3 g/Kg de acetaminofeno. O G5 (normotensos+ silimarina + acetaminofeno) recebeu 3 g/Kg de acetaminofeno e 12h após recebeu 200 mg/kg de silimarina, O G6 (hipertensos + silimarina + acetaminofeno) receberam 3 g/Kg de acetaminofeno e 12 h após receberam 200 mg/kg de silimarina. |
| | Conclusão | A silimarina foi efetiva em proteger do dano hepático induzido pelo acetaminofeno |
| Clichici et al. (29) | Objetivo | Investigar os benefícios da silimarina nas alterações hepáticas induzida por hepatotoxina (CCL ₄ - tetracloreto de carbono.) em uso descontinuado. |
| | Metodologia | 50 ratos machos Wistar (peso 200±10g) foram randomicamente divididos em cinco grupos com 10 animais cada. Grupo controle recebeu 1mL/kg de óleo de girassol duas vezes/semana durante oito semanas. Grupo veículo (CMC-carboximetil celulose) recebeu 1mL/kg de óleo de girassol duas vezes/semana durante oito semanas e nas duas semanas subsequentes recebeu 0,7mL de solução de CMC/dia. Grupo CCL ₄ recebeu 1,2 mL/Kg de solução de CCL ₄ em óleo de girassol duas vezes por semana durante oito semanas (gavagem) e nas duas semanas subsequentes foi descontinuado. Grupo CCL ₄ +Si50 recebeu 1,2 mL/Kg de solução de CCL ₄ em óleo de girassol duas vezes por semana durante oito semanas e nas duas semanas subsequentes recebeu 50mg/Kg/d de Si. Grupo CCL ₄ +Si200 recebeu 1,2 mL/Kg de solução de CCL ₄ em óleo de girassol duas vezes por semana durante oito semanas e nas duas semanas subsequentes recebeu 200 mg/Kg/dia de Si. |
| | Conclusão | O estudo mostrou a capacidade da Si de reduzir inflamação e fibrose hepática. Mostrou ainda resultados mais significativos com a maior dose de silimarina (200mg/kg). |
| Assis Junior et al. (30) | Objetivo | Estudar o efeito preventivo da silimarina (Si) no desenvolvimento da Esteato-hepatite não alcoólica induzida pelo irinotecano. |
| | Metodologia | Camundongos fêmeas (Swiss) com sete a oito semanas de vida, (peso: 20-25g), foram divididos em seis grupos (G) com oito a 10 animais em cada. G1 recebeu 5 mL/kg por via oral (VO) de solução salina, G2 recebeu 150mg/Kg por VO de Si (maior dose), G3 recebeu 50 mg/Kg ip. de irinotecano, G4 recebeu 1,5 mg/Kg VO de Silimarina (menor dose) uma |

| | |
|------------------|--|
| | hora após recebeu 50 mg/Kg ip de irinotecano, G5 recebeu 15 mg/Kg de Si (desse intermediária) VO uma hora após recebeu 50 mg/Kg ip de irinotecano, G6 recebeu 150 mg/Kg por VO de Si e uma hora após recebeu 50 mg/Kg ip. de irinotecano. A administração (SI e irinotecano) foi feita três vezes por semana em dias alternados com reforço de Si no dia seguinte a terceira administração nas suas respectivas doses por sete semanas consecutivas. |
| Conclusão | Silimarina apresentou efeito hepatoprotetor na menor dose (1,5 mg/kg) no modelo Esteato-hepatite induzido por irinotecano. O estudo relatou efeito deletério quando utilizou doses maiores de silimarina (150 mg/kg). |

Quadro 4 – Estudos em humanos relacionados ao uso da planta medicinal *Silybummarianum (L.) Gaertn.*

| | | |
|------------------------------|--------------------|--|
| El-Kamary et al. (31) | Objetivo | Determinar se uso da silimarina apresenta melhoras nos sintomas apresentados pelos pacientes com hepatite aguda. |
| | Metodologia | Estou randomizado duplo cego placebo controlado com 105 participantes (idade 29,8±12) com sintomas compatíveis com hepatite aguda. Os participantes foram divididos em dois grupos. 55 receberam cápsulas contendo 140 mg de silimarina (Legalon®) três vezes por dia (420 mg de Si/dia) por quatro semanas e 50 receberam cápsulas contendo vitaminas e minerais (quantidades abaixo da RDA) três vezes por dia por quatro semanas. Após oito semanas os participantes foram reavaliados. |
| | Conclusão | Os resultados sugerem que silimarina é segura e bem tolerada e pode ser efetiva na melhoria dos sintomas clínicos da hepatite aguda. Não foram encontrados efeitos adversos. |
| Fried et al. (32) | Objetivo | Determinar o efeito da Silimarina (Si) na doença hepática em pacientes com hepatite C crônica que não obtiveram sucesso com o tratamento prévio com Interferon. |
| | Metodologia | Estudo multicêntrico, duplo cego randomizado placebo controlado. 154 pacientes adultos de ambos os sexos com hepatite C, tratados com interferon sem apresentar efeito positivo. Os participantes foram divididos em três grupos, um grupo com 50 participantes receberam 420 mg de Si/d por 24 semanas (três cápsulas com 140 mg de Si e duas cápsulas com placebo), outro grupo com 52 participantes receberam 700mg de Si/d (cinco cápsulas com 140mg de Si) e o terceiro grupo com 52 participantes (placebo) receberam cinco cápsulas com gelatina. |
| | Conclusão | A Si, mesmo que em doses acima da usual (700 mg) não mostrou benefício em indivíduos com hepatite C não responsivo ao interferon. |
| Hajiaghmohammadi et al. (33) | Objetivo | Avaliar a eficácia da pioglitazona, metformina e silimarina no tratamento da esteatose hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). |
| | Metodologia | 66 pacientes (42 homens e 24 mulheres) com diagnóstico de DHGNA foram divididos randomicamente em três grupos com 22 pacientes em cada. O grupo 1 (G1) recebeu cápsulas com 15 mg/d de Pioglitazona. O G2 recebeu 500 mg/d de Metformina e o G3 recebeu cápsula com 140 mg/d de silimarina durante dois meses. |
| | Conclusão | Os resultados sugerem que as drogas testadas melhoraram os índices bioquímicos dos pacientes, no entanto o grupo que utilizaram a silimarina apresentaram melhora mais expressiva na redução de ALT e AST em relação as demais, bem como não foram encontrados efeitos colaterais durante o estudo. |
| Solhi et al. (34) | Objetivo | Avaliar a eficácia da silimarina no tratamento da Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). |
| | Metodologia | 64 pacientes diagnosticados com EHNA foram divididos |

| | | |
|---------------------|--------------------|--|
| | | randomicamente em dois grupos. Todos os participantes do estudo foram aconselhados a perder peso através de uma dieta com baixo teor de gordura e carboidrato, bem como a prática regular de atividade física. Grupo caso (33) receberam 210 mg/d de silimarina por oito semanas (tablete com 70 mg 3x/d - Livergol®) e grupo controle (n=31) receberam placebo. Ambos os grupos receberam dieta com redução de carboidrato e lipídios e foram orientados a praticar atividade física com regularidade com intuito de perder 4kg. Foram feitas duas avaliações no início e no final do estudo. |
| | Conclusão | Silimarina pode ser indicada para o tratamento de pacientes com EHNA, por reduzirem as enzimas hepáticas . |
| Marjani et al. (35) | Objetivo | Avaliar o efeito hepatoprotetor da silimarina entre os casos de tuberculose em tratamento padrão. |
| | Metodologia | Estudo randomizado duplo cego. 70 pacientes maiores de 18 anos de ambos os gêneros diagnosticados com tuberculose e em tratamento padrão (5 mg/Kg de Isoniazida, 10 mg/Kg de Rifampicina, 20 mg/kg de Pirazinamida e 15 mg/kg de Etambutol), foram divididos em dois grupos: tratamento e placebo com 35 pacientes cada. O grupo um (tratamento) recebeu 140mg de silimarina três vezes por dia (420 mg/d) por duas semanas. O grupo dois (placebo) recebeu placebo três vezes por dia. Os pacientes foram acompanhados por seis meses. |
| | Conclusão | O estudo não mostrou efeito hepatoprotetor significativo com o uso da silimarina |
| Kheong et al. (36) | Objetivo | Avaliar a eficácia da silimarina em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica. |
| | Metodologia | Estudo randomizado duplo-cego placebo controlado. 99 pacientes com diagnóstico de Esteato-hepatite não alcoólica foram divididos em dois grupos. Grupo placebo composto por 50 pacientes e grupo silimarina composto por 49 pacientes receberam 700mg/d (140mg3x/d) de silimarina. |
| | Conclusão | A silimarina não foi capaz de reduzir o escore da doença hepática gordurosa não alcoólica de forma significativa, porém conseguiu reduzir a fibrose. |

Os resultados mostraram que a silimarina, principal constituinte do *Silybum marianum* (L.) Gaertn, apresentou a capacidade de proteger o fígado da toxicidade (37). De acordo com Fintelmann e Wein (38) a silimarina é indicada em casos de dano hepático provocado pela ingestão de substâncias tóxicas tais como manganês, chumbo, tetracloreto de carbono entre outros. Outros autores (25, 27-29) confirmam o benefício da silimarina em casos de hepatotoxicidade medicamentosa. Intoxicação medicamentosa pode levar a lesão hepática, sendo esta conhecida como DILI, do inglês *Drug Induced Liver Injury*. Acredita-se, que a utilização desta planta pode minimizar o DILI evitando, assim o dano hepático (1).

Estudo com animais, realizado por Freitag e colaboradores (28), mostrou que o efeito hepatoprotetor da silimarina (200 mg/Kg) diminuiu potencialmente o efeito hepatotóxico do anti-inflamatório acetaminofeno. Este mesmo resultado foi encontrado em um estudo anterior com animais, o qual apontou para o benefício da utilização da silimarina (100 mg/kg) na redução da hepatotoxicidade causada pelo acetaminofeno (39). Pode-se observar que as doses utilizadas nos dois estudos não alteraram a potencialidade do efeito hepatotóxico da silimarina.

É sabido que alguns medicamentos utilizados para o tratamento da tuberculose causam efeitos adversos severos, principalmente para a função hepática (1). É visto que estes efeitos adversos severos contribuem para a redução da adesão ao tratamento medicamentoso.

Numa tentativa de reduzir tal problemática, Eminzade e colaboradores (25) realizaram um estudo em animais utilizando a silimarina (200 mg/kg em suspensão) associada com os fármacos para o tratamento da tuberculose (Isoniazida, Rifampicina e Pirazinamida), a fim de evidenciar o efeito hepatoprotetor da silimarina frente ao dano hepático provocado por estes fármacos. Concluíram que a silimarina pode minimizar o efeito hepatotóxico dos medicamentos para o tratamento da tuberculose.

Em um estudo randomizado e duplo cego, avaliou a eficácia do efeito hepatoprotetor da silimarina nos indivíduos em tratamento padrão da tuberculose (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol) (35). Constataram que não houve evidência suficiente do *Silybum marianum* (420 mg/d de extrato seco/140mg de silimarina) como ação preventiva da hepatotoxicidade medicamentosa. Embora o trabalho não tenha demonstrado o efeito satisfatório em relação ao DILI do *Silybum marianum*, revelou poucos ou quase nenhum efeito adverso. Pode-se considerar que o *Silybum marianum* seja capaz de minimizar os efeitos adversos dos medicamentos indicado para tuberculose, podendo assim contribuir para melhorar adesão deste tratamento.

Outro efeito importante da silimarina é a capacidade de bloquear a ativação de NFκB (Fator Nuclear Kappa B), que reduz as citocinas inflamatórias e inibe a formação de leucotrienos, conferindo ação anti-inflamatória (1, 37). Tal efeito está em concordância com os achados de Zhang e colaboradores (26) que mostraram redução de NFκB, de citocinas pró-inflamatórias e redução do acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos em um estudo com animais. Apresentou ainda o aumento significativo de superóxido dismutase quando utilizadas as doses de 150 mg/Kg e 200 mg/Kg. Ainda no mesmo estudo, verificou-se que os animais tratados com silimarina (200 mg/Kg) apresentaram esteatose hepática menos severa quando comparado com grupo controle. Além disso, constatou a redução das enzimas hepáticas (ALT e AST, alanina amino transferase e aspartato amino transferase, respectivamente) e de MDA, demonstrando, dessa forma, o importante papel do estresse oxidativo e do processo inflamatório na esteatose hepática.

Para reforçar ainda mais os achados supracitados, estudos (33, 34) observaram redução nas enzimas hepáticas ALT e AST com o uso da silimarina em pacientes com DHGNA e esteato-hepatite respectivamente. Além disso, ambos os estudos chamam a atenção para as doses administradas. Nota-se que tanto a dose de 140 mg/d (33) como a dose de 210 mg/d (Solhiet al 2015) (34) reduziram as enzimas hepáticas, contribuindo para minimizar o dano hepático. Em suma a silimarina pode ser indicada para o tratamento da DHGNA e esteato-hepatite associada a um estilo de vida saudável.

Assis-Junior e colaboradores (30) identificou redução de NFκB e de algumas citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1 e IL-6), em animais com esteatose hepática. Este fato evidencia a possível predisposição da silimarina em inibir os mediadores inflamatórios.

Outros pesquisadores (31,32) têm apontado para o efeito da silimarina para o tratamento da hepatite aguda. De acordo com o estudo randomizado conduzido por El-Kamary e colaboradores (31), a silimarina reduziu significativamente os sinais e sintomas (fadiga, mal-estar, anorexia, icterícia escleral, icterícia e urina escura) do paciente diagnosticado com hepatite aguda, independente da etiologia. Além disso, o mesmo estudo detectou uma baixa ou nenhuma reação adversa com a dose de 420 mg de silimarina/dia em humanos, assim, suportando a segurança e tolerância de seu uso.

No entanto, Fried e colaboradores (32), em estudo randomizado, avaliou o efeito da silimarina em pacientes com hepatite C crônica e concluiu que há ineficácia da silimarina na hepatite C em pacientes resistentes ao tratamento com Interferon. Corroborado por Yang e colaboradores (7) em seu estudo de metanálise, que também avaliou o uso da silimarina em pacientes com hepatite C. O resultado revelou boa

tolerância e segurança desta substância. Segundo *World Health Organization* (40), cerca de 325 milhões de pessoas no mundo são infectadas pelo vírus da hepatite e o acesso ao tratamento é baixo em relação à demanda. Além disso, há evidência de que alguns indivíduos não respondem bem ao tratamento medicamentoso convencional. Nesse sentido, faz necessário maior investimento em pesquisas clínicas sobre a efetividade desta planta no tratamento das doenças hepáticas.

Cabe destacar que o estudo El-Kamary e colaboradores (31) avaliaram diversos tipos de hepatites aguda, dentre eles hepatite A e hepatite B. Enquanto Fried et al. (32) e Yang et al. (7) avaliaram apenas a hepatite C crônica. Este fato pode ter influenciado nos resultados apresentados.

Assim, pode-se considerar que os estudos apontaram para a efetividade da silimarina em relação ao processo inflamatório hepático. Além disso, a silimarina demonstrou poucos ou quase nenhum efeito adverso acerca da atividade anti-inflamatória. Por outro lado, necessita de mais estudos clínicos em relação a efetividade da silimarina no tratamento da hepatite e hepatotoxicidade medicamentosa.

4. Conclusão

Dos artigos selecionados, aproximadamente 63% são estudos em ratos com resultados promissores em relação aos problemas hepáticos com o uso da *Cynara scolymus L.* e *Silybum marianum (L.) Gaertn.* Consideramos que parte dos estudos merece destaque, pois trouxeram informações relevantes quanto à dose (máxima, mínima e tóxica) da *Cynara scolymus L.* e *Silybum marianum (L.) Gaertn.*, indicação terapêutica das doenças hepáticas e possíveis efeitos colaterais como pode ser observado no Quadro 5.

Quadro 5 – Síntese dos principais estudos selecionados em relação a dose, a toxicidade, a indicação terapêutica e possíveis efeitos colaterais com *Cynara scolymus L.* e *Silybum marianum (L.) Gaertn.*

| Autores | Tipo de estudo | Forma farmacêutica | Dose mínima | Dose máxima | Dose tóxica | Indicação Terapêutica | Efeitos colaterais |
|------------------------|------------------------|--------------------|--|-------------|-------------|---|---|
| <i>Cynara scolymus</i> | | | | | | | |
| El Morsy e Kamel (14) | Randomizado em animais | Extrato aquoso | 1,5 g/d | NI | NI | Reduziu o efeito hepatotóxico ocasionado pelo paracetamol | NI |
| Zan et al. (22) | Randomizado em animais | Extrato aquoso | 500 g/d | 1000 g/d | 2000 g/d | Gerou Efeito hepatoprotetor em dose mínima e máxima | Com a dose tóxica pode ocasionar genotoxicidade |
| Tang et al. (18) | Randomizado em animais | Pó liofilizado | 1,6 g/kg (8,89% de ac cafeico +0,98% de ac clorogênico +0,56% de cinarina) | NI | NI | Propiciou melhor efeito terapêutico em relação à injúria hepática induzida por álcool | NI |

Continuação

| Autores | Tipo de estudo | Forma farmacêutica | Dose mínima | Dose máxima | Dose tóxica | Indicação Terapêutica | Efeitos colaterais |
|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------|-------------|-------------|------------------------------------|--|
| Rangboo et al. (19) | Randomizado duplo cego em humanos | Extrato seco | 2700 mg | NI | NI | Reduziu EHNA com a dose mínima | NI |
| <i>Silybum marianum</i> | | | | | | | |
| Clichici et al. (29) | Randomizado em animais | Extrato seco | 200 mg/kg | NI | NI | Reduziu EHNA com a dose mínima | NI |
| El-Kamary et al. (31) | Randomizado duplo cego em humanos | Extrato seco | 420 mg/d (Legalon®) | NI | NI | Reduziu o efeito da hepatite aguda | Estudo informou que não ocorreu efeito colateral com a dose 420 mg/d |
| Hajiagha mohammadi et al. (33) | Randomizado em humano | Extrato seco | 140 mg/d | NI | NI | Reduziu o efeito da DHGNA | Estudo informou que não ocorreu efeito colateral com a dose 140 mg/d |
| Solhi et al.(34) | Randomizado em humanos | Extrato seco | 210 mg (Livergol®) | NI | NI | Reduziu o efeito da EHNA | NI |

EHNA, Esteato Hepatite Não Alcoólica; DHGNA, Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica; NI, Não informado no estudo; d, diária.

Face ao exposto o presente estudo mostrou evidências que justificam o uso do *Silybum marianum* (L.) Gaertn e da *Cynara scolymus* L como atenuador da inflamação. Por esta razão, compreendemos que as duas plantas medicinais em questão podem ser indicadas (Quadro 5), para indivíduos com problemas hepáticos inflamatório, como por exemplo: DHGNA e esteato-hepatite. Obviamente a utilização dessas plantas deve ser associada a mudança do estilo de vida e incorporação de uma alimentação saudável. Contudo, recomendam-se mais estudos clínicos principalmente com a *Cynara scolymus* L, a fim de elucidar a melhor a utilização desta planta frente aos danos hepáticos.

5. Referências

- Gwaltney-Brant, S.M. Nutraceuticals in Hepatic Diseases. In: Gupta RC. Nutraceuticals Efficacy, Safety and Toxicity. Academic Press; 2016 p.87-99.
- Lorenzoni AA, Lusa FT, Cavalli AP, Gnoato CV, Ferrari B, Graciani PC et al. Efeito protetor de produtos naturais sobre o dano hepático induzido pelo paracetamol. Acta Ambiental Catarinense 2014; 11(1/2): 43-52
- Asadi-Samani M, Kasfash-Farkhad N, Azimi N, Fasihi NA, Alinia E, Rafieian M. Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2015;5(2): 146-157.
- Marmitt DJ, Rempel C, Couto e Silva A, Goettert MI. Potencial Hepatoprotetor Das Plantas Mediciniais Da RENISUS: Revisão Sistemática. Revista de Atenção à Saúde 2016; 14(48): 84-91.
- Ali M, Khan T, Fatima KF, Ali QAA, Ovais M, Khalil AT, Ullah I, Raza A, Shinwari ZK, Idrees M. Selected hepatoprotective herbal medicines: Evidence from ethnomedicinal applications, animal models, and possible mechanism of actions. Phytotherapy Research 2018; 32: 199-215.
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos [Tradução Luciano Prado da Silva, Maria Edith Barbagelata et al]. São Paulo: Ac Farmacêutica; 2016.
- Yang Z, Zhuang L, Lu Y, Xu Q, Chen X. Effects and Tolerance of Silymarin (Milk Thistle) in

- Chronic Hepatitis C Virus Infection Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International* 2014; 2014: 9.
8. Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González A, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, Garcia-Luna M et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World Journal of Hepatology* 2014; 6(3): 144-149.
 9. Bahmani M, Shirzad H, Rafieian S, Rafieian-Kopaei M. *Silybum marianum*: Beyond Hepatoprotection. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 2015; 20(4): 292-301.
 10. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em 29 de maio de 2020
 11. Silva, CF. Comercialização de Fitoterápicos à base de *Cynara scolymus* L. em Farmácias Virtuais Brasileiras [Trabalho de Conclusão de Curso]. Recife: Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco; 2011. 69p.
 12. Mastron JK, Siveen KS, Sethi G, Bishayee A. Silymarin and hepatocellular carcinoma: a systematic, comprehensive, and critical review. *Anti-Cancer Drugs* 2015; 26: 475-486.
 13. Mehmetçik G, Özdemirler G, Koçak-Toker N, Çevikbas U, Uysal M. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2008; 60: 475-480.
 14. El Morsy EM, Kamel R. Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Pharmaceutical Biology* 2015; 53(2): 167-173.
 15. Colak E, Ustuner MC, Tekin N, Colak E, Burukoglu D, Degirmenci I et al. The hepatocurative effects of *Cynara scolymus* L. Leaf extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats. *Springer plus* 2016; 5:216.
 16. El-Boshy M, Ashshi A, Gaith M, Qusty N, Bokhary T, AlTaweid N et al. Studies on the protective effect of the artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against cadmium toxicity-induced oxidative stress, hepatorenal damage and immunosuppressive and hematological disorders in rats. *Environmental Science and Pollution Research* 2017; 24: 12372-12383.
 17. El-Deen SAS, Brakat RM, Mohamed ASD. Artichoke leaf extract protects liver of *Schistosoma mansoni* infected mice through modulation of hepatic stellate cells recruitment. *Experimental Parasitology* 2017; 178: 51-59.
 18. Tang X, Wei R, Deng A, Lei T. Protective Effects of Ethanolic Extracts from Artichoke, an Edible Herbal Medicine, against Acute Alcohol-Induced Liver Injury in Mice. *Nutrients* 2017; 9: 1000.
 19. Rangboo V, Noroozi M, Zavoshy R, Rezaadoost SA, Mohammadpoorasl A. The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *International Journal of Hepatology* 2016; 2016:6.
 20. Heidarian E, Rafieian-Kopaei M. Protective effect of artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against lead toxicity in rat. *Pharmaceutical Biology* 2013; 51(9): 1104-1109.
 21. Paschoal V, Naves A, Fonseca ABL. Desequilíbrios Funcionais dos Sistemas da Teia da Nutrição Funcional: Energia. In: *Nutrição Clínica Funcional: dos Princípios à Prática Clínica*. VP Editora; 2014.
 22. Zan MA, Ferraz ABF, Riecher MF, Picada JN, Andrade HHR, Lehmann M et al. In Vivo Genotoxicity Evaluation of an Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Aqueous Extract. *Journal of Food Science* 2013; 78(2): T367-T371.
 23. Salem MB, Affes H, Ksouda K, Dhoubi R, Sahnoun Z, Hammami S et al. Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits. *Plant foods for Human Nutrition* 2015; 70: 441-453.
 24. Pepping, J. Clinical uses of artichoke leaf extract. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007; 64(15): 1906-1909.
 25. Eminzade S, Uras F, Izzettin FV. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. *Nutrition & Metabolism* 2008; 5:18.
 26. Zhang W, Hong R, Tian T. Silymarin's Protective Effects and Possible Mechanisms on Alcoholic

- Fatty Liver for Rats. *Biomolecules & Therapeutics*. 2013; 21(4): 264-269.
27. Chtourou Y, Garoui EM, Boudawara T. et al. Therapeutic efficacy of silymarin from milkthistle in reducing manganese-induced hepatic damage and apoptosis in rats. *Human and Experimental Toxicology* 2013; 32(1):70-81.
 28. Freitag AF, Cardia GFE, Ambrósio da Rocha B, Aguiar RP, Silva-Comar FMS, Spironello RA et al. Hepatoprotective Effect of Silymarin (*Silybum marianum*) on Hepatotoxicity Induced by Acetaminophen in Spontaneously Hypertensive Rat. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015; 2015:8.
 29. Clichici S, Olteanu D, Filip A, Nagy A-L, Oros A, Mircea PA. Beneficial Effects of Silymarin After the Discontinuation of CCL₄- Induced Liver Fibrosis. *Journal of Medicinal Food* 2016; 19(8): 789-797.
 30. Assis-Junior EM, Melo AT, Pereira VBM, Wong DVT, Souza NRP, Oliveira CMG et al. Dual effect of silymarin on experimental non-alcoholic steatohepatitis induced by irinotecan. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2017; 327:71-79.
 31. El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M, Ismail S, El-Ateek M, Metwally M et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine* 2009; 16:391-400.
 32. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal N, Belle SH, Wahed AS, Hawke RL et al. Effect of Silymarin (MilkThistle) on Liver Disease in Patients with Chronic Hepatitis C Unsuccessfully Treated with Interferon Therapy: A Randomized Controlled Trial. *J.A.M.A.* 2012; 308(3):274-282.
 33. Hajiaghahmohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of Metformin, Pioglitazone, and Silymarin Treatment on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Pilot Study. *Hepatitis Monthly* 2012; 12(8): e6099.
 34. Solhi H, Ghahremani R, Kazemifar AM, Yazdi ZH. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Caspian Journal of Internal Medicine* 2014; 5(1): 9-12.
 35. Marjani M, Baghaei P, Dizaji MK, Bayani PG, Fahimi F, Tabarsi P et al. Evaluation of Hepatoprotective Effect of Silymarin Among Under Treatment Tuberculosis Patients: A Randomized Clinical Trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2016; 15(1): 247-252.
 36. Kheong CW, Mustapha NRN, Mahadeva S. A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15: 1940-1949.
 37. Schulz V, Hänsel R, Tyler V. *Sistema Digestivo*. In *Fitoterapia Racional: Um guia de fitoterapia para as ciências da saúde*. 4 edição. Editora Manole; 2002.
 38. Fintelmann V, Wein RF. *Manual de Fitoterapia*. 11 edição revisada. Editora Guanabara Koogan, 2010.
 39. Bektur NE, Sahin E, Baycu C. Protective effects of silymarin against acetaminophen-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in mice. *Toxicology and Industrial Health* 2013; 32(4):589-600.
 40. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global Hepatitis Report, 2017*. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=3860F732E6750842BAB2B2CE61C620CB?sequence=1> Acesso em 03 de out. de 2018